

Helmut Schröder Anette Zawinell Katja Niepraschk-von-Dollen
Carsten Telschow Jonas Lohmüller

Risikoreiche Verordnungen von Fluorchinolon-Antibiotika in Deutschland

WIdO | Wissenschaftliches
Institut der AOK

Impressum

Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des
Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO).

Risikoreiche Verordnungen von Fluorchinolon-Antibiotika in Deutsch-
land

Berlin, 23.05.2019

Helmut Schröder, Anette Zawinell, Katja Niepraschk-von-Dollen,
Carsten Telschow, Jonas Lohmüller

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
im AOK-Bundesverband GbR
Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin

Geschäftsführender Vorstand:
Martin Litsch (Vorsitzender)
Jens Martin Hoyer (stellv. Vorsitzender)
<http://www.aok-bv.de/impressum/index.html>

Aufsichtsbehörde:
Senatsverwaltung für Gesundheit, Pflege
und Gleichstellung –SenGPG–
Oranienstraße 106, 10969 Berlin

Redaktionelle Bearbeitung: Anja Füssel und Melanie Hoberg
Satz: Anja Füssel und Melanie Hoberg

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung
(gleich welcher Art), auch von Teilen des Werkes,
bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung.

E-Mail: wido@wido.bv.aok.de
Internet: <http://www.wido.de>

Inhalt

1	Fluorchinolon-Antibiotika: Zulassungsbeschränkung auf Einzelfälle.....	4
2	Fluorchinolone seit 2008 in der Kritik.....	5
3	Rückgang bei Fluorchinolonen zu verhalten	6
4	Risiko Fluorchinolone	10
5	Gewinninteresse der Pharmaindustrie vor Patientensicherheit?.....	11
6	Zum Hintergrund.....	12
	Literaturverzeichnis.....	13
	Abbildungsverzeichnis.....	14
	Tabellenverzeichnis.....	15

1 Fluorchinolon-Antibiotika: Zulassungsbeschränkung auf Einzelfälle

Seit Jahren wird weltweit berichtet, dass Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone mit erhöhten Risiken für die Patienten verbunden sind. Gerade diese Antibiotika werden in Deutschland im Vergleich sehr häufig verordnet. Erstmals konnten nun, basierend auf Studienergebnissen, die zusätzlichen Risiken dieser Arzneimittel im Vergleich zu anderen Antibiotika abgeschätzt werden: Für die 3,3 Millionen im Jahr 2018 mit Fluorchinolonen behandelten Patienten in Deutschland ist damit zu rechnen, dass mehr als 40.000 Patienten von Nebenwirkungen wie einer Schädigung des Nervensystems, einem Sehnenriss oder einer Schädigung der Hauptschlagader betroffen waren. In Deutschland wird noch immer zu häufig mit dieser Gruppe der Reserve-Antibiotika behandelt, da für viele Indikationen gut wirksame, aber risikoärmere Substanzen zur Verfügung stehen. Pharmazeutische Hersteller sollten von betroffenen Patienten stärker in die Verantwortung für ihre Produkte genommen werden können. Damit würden erste Verdachtsmomente über Risiken von Arzneimitteln deutlich schneller in der Praxis ankommen und können die Patientensicherheit erhöhen.

Fluorchinolone sind Antibiotika, deren Wirkstoffname auf „floxacin“ endet, wie Ciprofloxacin (Handelsname, z.B. Ciprobay®) oder Levofloxacin (Handelsname, z.B. Tavanic®). Sie sind antibakteriell wirksam und können schwerwiegende, lebensbedrohliche Infektionen heilen. Außerdem werden sie in Deutschland in der Praxis häufig auch bei Bagatellerkrankungen wie unkomplizierten Harnwegsinfekten oder einfachen Atemwegsinfekten verordnet. In wenigen Fällen verursachen sie jedoch lebensverändernde Schädigungen und Langzeitbeschwerden. Angesichts möglicher schwerwiegender und langandauernder Nebenwirkungen wie Sehnenrissen oder psychischen Störungen wie Depressionen und Angstzuständen sollten diese Antibiotika der Reserve nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt eingesetzt werden. Patienten müssen intensiv über die Gefahren und Alternativen dieser Medikamente aufgeklärt werden und im Schadensfall gezielt Unterstützung bekommen.

2 Fluorchinolone seit 2008 in der Kritik

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) teilte Anfang April 2019 mit, dass Ärzte die in Deutschland sehr häufig verordneten Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone wegen schwerer Nebenwirkungen nur noch im Einzelfall verschreiben sollen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019). Diese Warnung erfolgt allerdings erst spät. Dass Fluorchinolon-Antibiotika schwerwiegende Nebenwirkungen haben, ist seit mehr als zehn Jahren bekannt: Im Februar 2017 war ein europäisches Risikobewertungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu diesen Arzneimitteln eingeleitet worden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2017). Verspätet, denn bereits seit dem Jahr 2008 hat die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) über schwerwiegende Nebenwirkungen informiert, die französische Arzneimittelbehörde im Jahr 2015 deutlich zu Sicherheitsmaßnahmen aufgerufen und die FDA im Jahr 2016 angeordnet, diese Antibiotika bei zahlreichen Infektionen nur noch als letzte Möglichkeit anzuwenden. Das Toxizitätsmuster der Chinolone und Fluorchinolone wird inzwischen als spezielles FQAD-Syndrom (Fluoroquinolone-Associated Disability) bezeichnet. Um Patienten vor dem Einsatz schädigender Arzneimittel zu schützen, werden Meldungen von Nebenwirkungen unter anderem durch das BfArM erfasst. Je nach Häufigkeit und Schwere dieser Meldungen kann bei der EMA ein Risikobewertungsverfahren angestoßen werden. Von den einst 16 Vertretern der Fluorchinolone sind derzeit in Deutschland nur noch fünf im Handel. Die restlichen elf wurden bereits zum Teil kurz nach ihrer Einführung, meist wegen toxischen Komplikationen oder Unverträglichkeiten, wieder vom Markt genommen.

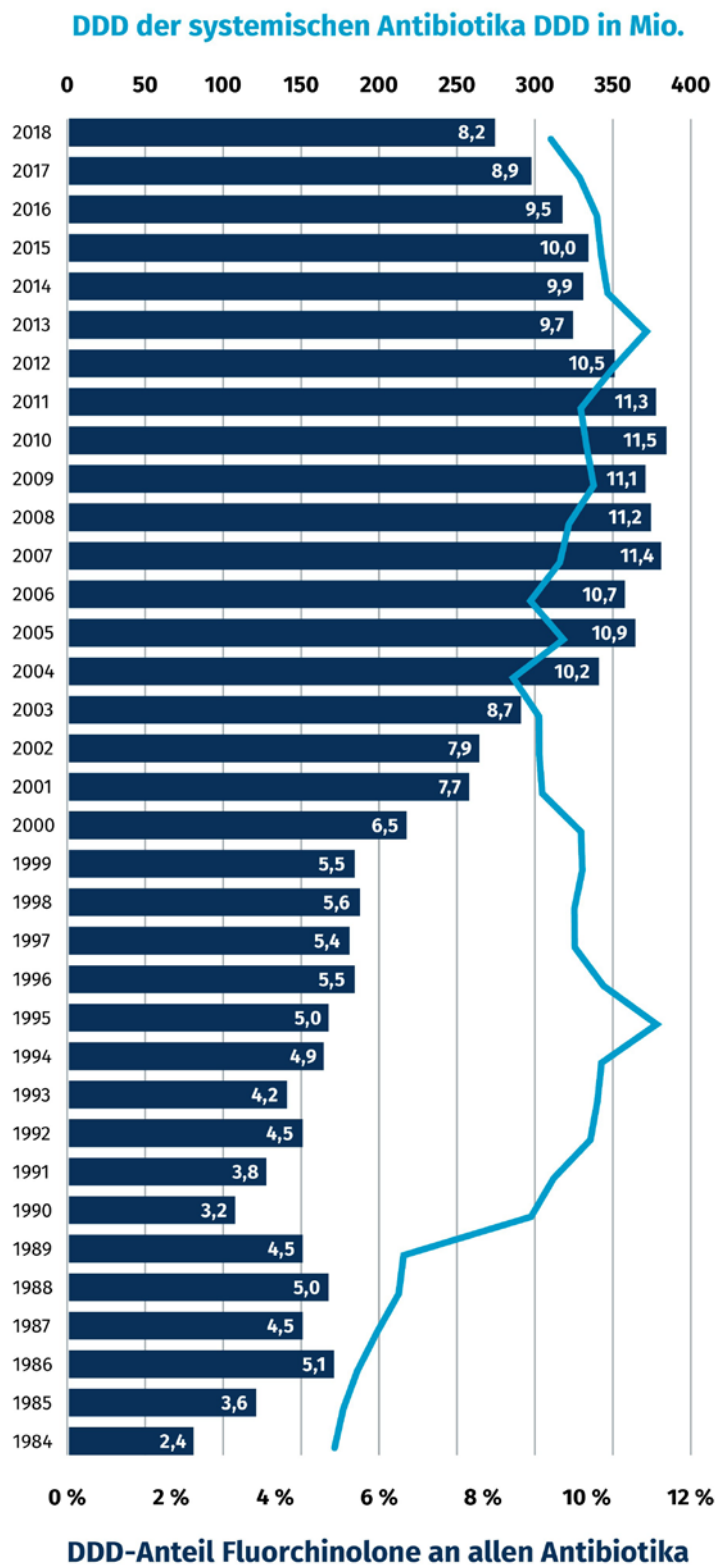
Zwar hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Ärzte immer wieder darauf hingewiesen Fluorchinolon-Antibiotika maßvoll einzusetzen. Jedoch müssen erst jetzt, nach Abschluss des über zwei Jahre dauernden Verfahrens, die pharmazeutischen Hersteller auf Veranlassung des BfArM aktiv werden und die Anwendungen in der Packungsbeilage ihrer Arzneimittel massiv einschränken. In einem sogenannten Rote-Hand-Brief informierten sie am 8. April 2019 über Risiken von „die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen bei der Anwendung von systemischen und inhalativen Chinolon-Antibiotika“. Zusätzlich muss dieser Warnhinweis von den Herstellern in jeder Packungsbeilage aufgenommen werden.

3 Rückgang bei Fluorchinolonen zu verhalten

Mehr als jeder vierte GKV-Versicherte hat im Jahr 2018 mindestens einmal von seinem Arzt eine Antibiotikaverordnung erhalten. Von den insgesamt 310 Millionen verordneten Antibiotika-Tagesdosen des Jahres 2018 entfallen 8,2 Prozent (25,6 Millionen Tagesdosen) auf die Gruppe der Fluorchinolon-Antibiotika (Abbildung 1).

Auch wenn seit 2016 die Verordnungen rückläufig sind, wurden seit dem Jahr 2017 nach Abschätzung auf Basis von AOK-Daten immer noch etwa 7,1 Millionen Patienten (3,8 Mio. Patienten für 2017 und 3,3 Mio. Patienten in 2018) und damit jährlich ca. 5 Prozent der mehr als 72 Millionen GKV-Versicherten mit mindestens einer Antibiotikatherapie mit diesen Wirkstoffen behandelt (Tabelle 1). Und dies, obwohl die Fluorchinolone weltweit als Reserve-Antibiotika gelten, also als Mittel, die erst nach Versagen anderer Alternativen zur Anwendung kommen sollten. Vor allem sollten sie nicht bei leichteren Erkrankungen wie einfachen Erkältungen oder Blasenentzündungen eingesetzt werden, die meist gar nicht mit Antibiotika behandelt werden sollten. Damit kann einer Resistenzentwicklung entgegen gewirkt werden und die Wirksamkeit der Reserve-Antibiotika wird nicht gefährdet. Das Ausmaß der Verordnungen in Deutschland lässt darauf schließen, dass Fluorchinolon-Antibiotika nicht als Mittel der Reserve und auch nicht ausschließlich bei schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Infektionen zum Einsatz kommen. Führend bei diesen Arzneimitteln ist Ciprofloxacin mit fast zwei Dritteln der Verordnungen (64 Prozent). Die Namen der jeweils fünf nach Tagesdosen meistverordneten Arzneimittel im Jahr 2018 können Ärzten und Patienten helfen, ausgewählte betroffene Medikamente schneller zu identifizieren (Tabelle 2).

Abbildung 1: Verordnungen von allen Antibiotika und Fluorchinolon-Antibiotika an GKV-Verseicherte von 1984 bis 2018



Hinweis: Ab 1990 alle Bundesländer

Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WiDO

© WiDO 2019

Tabelle 1: Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Arzneimittelgruppen zu Lasten der GKV im Jahr 2018 mit am häufigsten verordneten Präparaten innerhalb der Wirkstoffgruppe

Wirkstoffe (mit verordnungsstärksten Arzneimitteln)	Verordnungen 2018 in Millionen	Verordnete Tages- dosen 2018 in Millionen	Patienten / Versicherte 2018 in Millionen/Anteil
Ciprofloxacin (z.B. Cipro BASICS®)	2,78	15,15	2,26
Levofloxacin (z.B. Levofloxacin Aurobindo®)	0,89	6,2	0,7
Moxifloxacin (z.B. Moxifloxacin Aurobindo®)	0,33	2,51	0,28
Ofloxacin (z.B. Oflox BASICS®)	0,16	0,84	0,14
Norfloxacin (z.B. Norfloxacin AL®)	0,15	0,88	0,13
Alle Fluorchinolone (J01MA)	4,32	25,57	3,32*
<i>Anteil Fluorchinolone an allen Antibiotika</i>	<i>12,4 %</i>	<i>8,2 %</i>	<i>17,3 %</i>
Alle systemisch wirkenden Anti- biotika (J01)	34,72	310,32	20,37
<i>Anteil Antibiotika an gesamt</i>	<i>5,3 %</i>	<i>0,7 %</i>	<i>28,0 %</i>
GKV gesamt	661,17	41.385,60	72,80

*3,52 Mio. Patienten, wenn Patienten, die in 2018 mit verschiedenen Wirkstoffen therapiert wurden, jeweils einzeln gezählt werden

Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

© WIdO 2019

Tabelle 2: Verordnungen, Tagesdosen und Nettoumsätze der fünf häufig verordneten Arzneimittel bei den Fluorchinolonen für GKV-Versicherte im Jahr 2018, getrennt nach Wirkstoffen

TOP 5-Präparate nach DDD			
	Tagesdosen 2018 in Tsd.	Verordnungen 2018 in Tsd.	Nettoumsatz 2018 in Tsd. €
Ciprofloxacin			
Cipro BASICS®	7.056,4	1.303,8	17.452,5
Ciprofloxacin Aristo®	2.050,7	344,2	4.597,8
Ciprofloxacin AL®	2.041,9	404,3	5.075,0
Cipro-1 A Pharma®	1.732,5	308,4	4.041,3
CiproHEXAL®	872,3	139,5	2.075,1
Top 5 gesamt	13.753,8	2.500,2	33.241,7
Ciprofloxacin gesamt	15.147,6	2.782,2	37.594,8
Levofloxacin			
Levofloxacin Aurobindo®	2.578,0	369,0	4.730,1
Levofloxacin-1 A Pharma®	1.185,1	167,9	2.142,1
Levofloxacin Heumann®	807,0	122,2	1.555,0
Levofloxacin Aristo®	603,4	87,9	1.124,4
Levofloxacin HEXAL®	323,0	50,5	662,9
Top 5 gesamt	5.496,5	797,5	10.214,5
Levofloxacin gesamt	6.196,4	892,1	16.413,5
Moxifloxacin			
Moxifloxacin Aurobindo®	405,5	56,6	1.661,0
Moxifloxacin-1 A Pharma®	389,8	52,7	1.448,1
Moxifloxacin AL®	351,3	49,0	1.349,1
Moxifloxacin-PUREN®	275,9	39,9	910,8
Moxifloxacin Heumann®	237,2	33,4	981,0
Top 5 gesamt	1.659,7	231,6	6.350,0
Moxifloxacin gesamt	2.507,4	333,2	9.652,1
Ofloxacin			
Oflox BASICS®	418,2	79,9	1.055,9
Ofloxacin-ratiopharm®	345,6	71,9	927,7
Ofloxacin-1 A Pharma®	25,5	5,2	67,5
Ofloxacin AL®	20,5	3,1	44,6
Ofloxacin STADA®	16,4	1,8	24,9
Top 5 gesamt	826,2	161,9	2.120,6
Ofloxacin gesamt	835,8	164,1	2.148,4
Norfloxacin			
Norfloxacin AL®	669,2	117,9	1.561,3
NorfloHEXAL®	114,9	18,4	259,4
Norflosal®	43,0	5,9	93,4
Norfloxacin STADA®	26,4	4,2	57,5
Norfloxacin-1 A Pharma®	23,7	4,3	58,3
Top 5 gesamt	877,2	150,7	2.029,9
Norfloxacin gesamt	879,0	151,0	2.034,2

Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO

© WIdO 2019

4 Risiko Fluorchinolone

Das WIdO hat mit Unterstützung von Prof. Dr. Winfried V. Kern vom Zentrum Infektionsmedizin am Universitätsklinikum Freiburg eine Abschätzung vorgenommen, wie viele Patienten in Deutschland einem zusätzlichen Risiko für bestimmte Fluorchinolon-assoziierte Nebenwirkungen ausgesetzt waren. Basierend auf verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen kann ein Zusatzrisiko im Vergleich zur Behandlung mit besser verträglichen Antibiotika für solche ausgewählten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und schädigenden Wirkungen ermittelt werden (Gorelik et al. 2018; Morales et al. 2019; Pasternak et al. 2018; Persson et al. 2019; Tandan et al. 2018). Aufgrund solcher Schätzungen und der Meldung möglicherweise anhaltender Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems und Bewegungsapparates wurde die Anwendung der Fluorchinolone jetzt nochmals eingeschränkt. Die Schätzungen ergeben, dass im Vergleich mit anderen Antibiotika unter einhunderttausend Fluorchinolonanwendern zusätzlich 1.161 Nebenwirkungen des Nervensystems (vor allem Verwirrtheit und Unruhe), 33 Sehnenrupturen (Sehnenrisse), 8,2 Aorten-Aneurysmen (Gefäßschädigungen der Hauptschlagader) sowie vier kardiovaskuläre Todesfälle auftreten können. Unterstellt man, dass eine oder sogar mehrere der oben aufgeführten Nebenwirkungen prinzipiell bei der Einnahme jeder Packung auftreten können, würde dies für 2018 einer Zahl von mehr als 40.000 solcher Nebenwirkungen bei 3,5 Mio. Arzneimittelfällen entsprechen, die beim Einsatz eines anderen Antibiotikums nicht vorgekommen wären. In diesen Berechnungen sind eine große Anzahl von weiteren Komplikationen, zum Beispiel Hyperglykämien bei Diabetikern, das zusätzlich erhöhte Risiko bei älteren Menschen oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus kann nach diesen Studienergebnissen von 140 zusätzlichen Todesfällen ausgegangen werden. Dies hätte durch die Verwendung anderer Antibiotika oder durch Antibiotikaverzicht vermieden werden können.

5 Gewinninteresse der Pharmaindustrie vor Patientensicherheit?

Viele Antibiotikapatienten in Deutschland wurden jahrelang zusätzlichen Risiken ausgesetzt, obwohl den pharmazeutischen Herstellern bereits die besonderen Gefahren von Fluorchinolonen aus anderen Ländern bekannt waren. So wurden nach der vorgenommenen Abschätzung in den beiden letzten Jahren – während das Risikobewertungsverfahren durchgeführt wurde – insgesamt 86.000 Patienten meist unnötigerweise mit diesen zusätzlichen Komplikationen belastet, obwohl andere Antibiotika zur Verfügung standen. Auch wenn das Leid der betroffenen Patienten nicht rückgängig gemacht werden kann, stellt sich die Frage nach der Haftung der Hersteller und der Regelung von Schadensersatzansprüchen. Hier sollten betroffene Patienten nicht im Stich gelassen, sondern in ihren Patientenrechten gestärkt werden. Damit würde erreicht werden, dass pharmazeutische Hersteller bei Risiken frühzeitig mit einem Marktrückruf oder Anpassungen in den Fachinformationen reagieren, weil sie ansonsten Klagen mit hohen finanziellen Schadensersatzansprüchen fürchten müssten.

Es bleibt nunmehr abzuwarten, wie sich der zuletzt noch immer hohe Verordnungsanteil der umstrittenen Fluorchinolone nach dem Warnhinweis des BfArM in der Verordnungspraxis entwickeln wird. Angesichts der zahlreichen Informationen, wie beispielsweise auch die mehr als 40 Rote-Hand-Briefe zu verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2018, besteht die Gefahr, dass die einzelne Information bei der Verordnung unberücksichtigt bleibt. In Zeiten der Digitalisierung könnten die verordnenden Ärzte noch besser unterstützt werden, wenn eine verordnungsauslösende Diagnose auf dem Rezeptblatt aufzutragen wäre. Konkrete Hinweise in der Praxissoftware könnten den Arzt dann darin unterstützen, Arzneimittel ausschließlich in den von der Zulassungsbehörde zugelassenen Indikationen einzusetzen. Rote-Hand-Briefe könnten dann dem einzelnen Arzneimittel direkt zugeordnet werden. Damit könnten digitale Systeme zielgenau für eine noch bessere Arzneimittelversorgung der Patienten genutzt werden.

6 Zum Hintergrund

Seit 1981 analysiert das WIdO mit dem GKV-Arzneimittelindex den deutschen Arzneimittelmarkt, um zu einer qualitativ hochwertigen und gleichzeitig wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie beizutragen. Erst die eindeutige Zuordnung von Arzneimitteln mithilfe der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Systematik und die Messung der verordneten Arzneimittelmenge mit definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) ermöglichen eine tieferegehende und reproduzierbare Analyse der Verordnungsdaten. Die aktuelle Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex hält rund 7.000 verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie die jeweils zugehörigen Tagesdosen als Maßeinheit zur Messung des Verbrauches vor. Diese Arzneimittelklassifikation basiert auf dem international geltenden anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-System der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und wurde speziell an die Situation des deutschen Arzneimittelmarktes angepasst und erweitert.

Praktisch angewendet wird die ATC-Klassifikation mit Tagesdosen in allen relevanten Projekten zur Arzneimittelversorgung und zum Arzneimittelmarkt. So werden diese Klassifikationen im Rahmen der GKV-Arzneimittelschnellinformation (GAMSi) den Ärztinnen und Ärzten als Informationen über ihr Ordnungsverhalten zur Verfügung gestellt, im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches behandelte Patienten identifiziert und von zahlreichen Universitäten und anderen forschenden Institutionen für Projekte in der Versorgungsforschung genutzt. Mit dem frei zugänglichen PharMaAnalyst (<http://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>) des WIdO kann die ATC-Klassifikation auch für eigene Analysen zu Verordnungshäufigkeit und Umsätzen der relevantesten Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen genutzt werden.

Die vollständige Publikation des ATC-Index mit DDD-Angaben einschließlich der Methodik der ATC/DDD-Klassifikation ist ab sofort auf der Website des WIdO kostenfrei als Download abrufbar (Fricke et al 2019).

Literaturverzeichnis

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019): Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. 4. April 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017): Information über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone. 10. Februar 2017

Uwe Fricke, Judith Günther, Katja Niepraschk-von Dollen, Anette Zawinell (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand Mai 2019. <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/> zugegriffen am 21. Mai 2019

Gorelik E, Masarva R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, Matok I (2018) Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis und Network Metaanalysis. *Drug Saf.* 42: 529-538.

Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X (2019): Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 39:205-213.

Pasternak, B, Inghammar M, Svanström H (2018): Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 360: k678.

Persson R, Jick S (2019): Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 85:949-959.

Tandan M, Cormican M, Vellinga A (2018): Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 52: 529-540.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verordnungen von allen Antibiotika und Fluorchinolon-Antibiotika an GKV-Versicherte von 1984 bis 2018.....	7
---	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Arzneimittelgruppen zu Lasten der GKV im Jahr 2018 mit am häufigsten verordneten Präparaten innerhalb der Wirkstoffgruppe.....	8
Tabelle 2: Verordnungen, Tagesdosen und Nettoumsätze der fünf häufig verordneten Arzneimittel bei den Fluorchinolonen für GKV-Versicherte im Jahr 2018, getrennt nach Wirkstoffen	9